

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 868**

51 Int. Cl.:
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08867925 .3**
96 Fecha de presentación: **23.12.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2234607**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.10.2010**

54 Título: **FORMULACIÓN DE LIBERACIÓN LENTA BASADA EN UNA ASOCIACIÓN DE GLUCÓGENO Y ALGINATO.**

30 Prioridad:
28.12.2007 EP 07425828

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.12.2011

73 Titular/es:
**AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI
FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A.
VIALE AMELIA, 70
00181 ROMA, IT**

72 Inventor/es:
**RUSSO, Vincenzo;
LIBERATI, Elisa;
CAZZOLLA, Nicola;
MARCHITTO, Leonardo y
RAGNI, Lorella**

74 Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 369 868 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulación de liberación lenta basada en una asociación de glucógeno y alginato.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica de liberación controlada y al procedimiento para la preparación de la misma.

10 En particular, la invención se refiere a una formulación farmacéutica de liberación controlada que comprende por lo menos un principio activo disperso en una matriz que comprende por lo menos un excipiente de liberación lenta que comprende una asociación de por lo menos un glucógeno y por lo menos un alginato con sales de metales alcalinotérreos, y al procedimiento para su preparación.

15 Más particularmente, la invención también se refiere a un excipiente de liberación lenta que comprende una asociación de por lo menos un glucógeno y por lo menos un alginato con sales de metales alcalinotérreos, y el procedimiento para su preparación.

Estado de la técnica

20 Además del principio activo, las composiciones farmacéuticas para la administración de medicamentos incluyen sustancias auxiliares conocidas como excipientes.

25 Los excipientes desempeñan varias funciones importantes en los procesos de la fabricación, conservación y utilización de las formulaciones farmacéuticas.

Dependiendo de su función, los excipientes se clasifican en excipientes de relleno, excipientes de producción, excipientes de conservación, excipientes de presentación y excipientes de liberación.

30 Los excipientes que desempeñan una función como material de relleno comprenden diluyentes, que se utilizan para aumentar el volumen de una formulación farmacéutica, absorbentes, que se utilizan para absorber y retener la humedad, y adsorbentes, que se utilizan para adsorber gases, toxinas y bacterias.

35 Los excipientes con una función de producción son los lubricantes, utilizados en la preparación de comprimidos, que impiden que los polvos se adhieran tanto en los moldes como en las perforaciones de la máquina de fabricación de comprimidos, los aglutinantes, que proporcionan poder de compactación a la forma farmacéutica, los fluidificantes que mejoran la capacidad de los polvos para fluir, los plastificantes y los modificadores de viscosidad.

40 Los excipientes que tienen una función conservante son útiles para garantizar la estabilidad de las preparaciones farmacéuticas desde el punto de vista de las propiedades químicas, físicas, microbiológicas, toxicológicas y terapéuticas. Estos excipientes incluyen antibióticos que impiden el crecimiento de microorganismos, antioxidantes que reducen la degradación oxidante de los principios activos y agentes quelantes cuyos complejos metálicos son capaces de catalizar las reacciones que degradan los principios activos.

45 Los excipientes que tienen una función de presentación se utilizan para hacer más agradable la forma farmacéutica para los pacientes, e incluyen aromatizantes, edulcorantes y agentes colorantes.

50 Entre los excipientes que tienen una función en la liberación del principio activo existen agentes disgregadores, que en contacto con los fluidos biológicos estimulan la disgregación de la forma farmacéutica, y polímeros, utilizados como sustancias de recubrimiento o como matrices para conseguir la liberación del principio activo que cambia a lo largo del tiempo.

55 Los polímeros utilizados principalmente para modificar o controlar la liberación del principio activo son por ejemplo poliésteres, carbómeros, acetofalato de celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, polimetacrilatos, etil-celulosa, polioxietileno y polisacáridos reticulados.

Los polisacáridos modificados químicamente de origen vegetal tales como, por ejemplo, almidón o sus componentes (amilosa y amilopectina), han tenido gran éxito en los últimos años debido a sus propiedades inocuas y biodegradables.

60 La patente US nº 5.456.921 describe una forma farmacéutica de liberación lenta que comprende una mezcla de principio activo y un polímero reticulado obtenido a partir de amilosas que puede reticularse con epiclorhidrina o 2,3-dibromopropanol.

65 La solicitud de patente WO 98/35992 describe un procedimiento para la preparación de un excipiente de liberación lenta a base de almidón con un gran contenido en amilosa, que comprende un etapa de gelatinización, una etapa de reticulación, una etapa de desalado, una etapa de tratamiento térmico y por último una etapa de secado del excipiente

de liberación lenta.

5 La patente US nº 6.607.748 describe un procedimiento similar al anterior en el que la etapa de reticulación se realiza antes de la etapa de gelatinización, y describe cómo se utilizan de esta manera cantidades más pequeñas de reactivo y se obtiene un material que tiene mejores propiedades de liberación lenta.

10 Otro ejemplo de excipiente utilizado en la preparación de formulaciones orales de liberación lenta son los derivados del ácido alginico, y en particular sus sales con metales alcalinos. El ácido alginico es un copolímero que comprende ácido β -D-manurónico y ácido α -L-glucurónico unidos mediante enlaces glucósido 1-4. El alginato sódico se extrae de varios tipos de algas y el número de restos de monosacárido individuales y su secuencia en la cadena depende de la naturaleza del alga original.

15 Las patentes GB nº 1.355.985 y US nº 3.640.741 describen la preparación de mezclas de alginato sódico y de sales de calcio para la preparación de formulaciones farmacéuticas de liberación lenta.

La patente US nº 4.842.666 describe formulaciones farmacéuticas sólidas de liberación lenta que comprenden un principio activo y una mezcla de alginato sódico y alginato de sodio y calcio.

20 La solicitud de patente WO 97/22335 describe una formulación similar a la anterior que comprende también la presencia de un ácido carboxílico orgánico para ayudar a la disolución de un principio activo de naturaleza básica.

25 La patente US 2002/0103181 (miembro de la familia del documento WO 241876) describe un comprimido de liberación controlada que comprende un antibiótico de beta-lactama como principio activo y una mezcla de alginato sódico y goma de xantano, que dependiendo de la cantidad de diluyentes ofrece una liberación más lenta o más rápida del principio activo.

El Farmaco 59, 2004, 999-1004 describe la evolución de la liberación de teofilina de una formulación que contiene alginato sódico y cloruro cálcico o cloruro de aluminio en varias proporciones.

30 El glucógeno es un polisacárido de origen animal que comprende principalmente moléculas de D-glucosa unidas por enlaces glucósido α -1-4 con ramificaciones cada 5 a 10 unidades de glucosa formadas por enlaces de glucósido α -1-6. El número y grado de ramificación del glucógeno varía dependiendo de la especie animal de la que se extrae. El peso molecular del glucógeno natural es del orden de 10^6 - 10^7 Daltons. En la naturaleza el glucógeno está siempre unido a una proteína, glicogenina, una enzima correlacionada con el proceso celular de la síntesis del glucógeno. La calidad de un glucógeno comercial depende de la presencia de cantidades mayores o menores de restos de proteína (medidas en relación a la cantidad de nitrógeno expresada en ppm) y azúcares reductores. La patente EP 654048 describe un glucógeno de alta calidad con un contenido bajo en nitrógeno y en azúcares reductores.

40 El glucógeno se utiliza como emoliente (tal como se describe en el documento JP-A-87-178 505) y un agente hidratante (tal como se describe en el documento JP-A-88-290809) en la industria cosmética, como aditivo en la industria alimentaria, y como humectante y lubricante en soluciones oftálmicas (tal como se describe en la patente WO 99/47120).

45 El solicitante ha observado que las formulaciones de liberación lenta conocidas en la técnica adolecen de muchos inconvenientes.

50 El primer inconveniente está relacionado con la poca estabilidad y reproducibilidad de las composiciones que contienen mezclas de alginato sódico y sales de calcio, probablemente debido a la gran reactividad del alginato con los iones calcio.

Un segundo inconveniente comprende unas características de liberación relativamente cortas, que no permiten preparar formulaciones farmacéuticas de una sola dosis a diario (es decir, para administración una vez al día) o incluso dosis para varios días (es decir, para administración una vez cada dos, tres o más días).

55 El tercer inconveniente comprende el hecho de que las características de liberación con frecuencia se diferencian de las características ideales de cinética cero (es decir liberación a velocidad constante), siendo la velocidad de liberación inicialmente muy alta y después reduciéndose, o una velocidad de liberación que es inicialmente muy baja y después aumenta, o una velocidad que es variable e imprevisible.

60 Definiciones

En el contexto de la presente descripción y de las reivindicaciones siguientes el término "asociación" hace referencia a una mezcla de constituyentes entre los que se forman enlaces de naturaleza iónica, electroestática, hidrófila, lipófila, polar o covalente individualmente o en cualquier combinación.

65

Sumario de la invención

5 Sorprendentemente, el solicitante ha descubierto que la asociación de por lo menos un glucógeno y por lo menos un alginato con sales de metales alcalinotérreos obtenida mediante la formación de un hidrogel, y el posterior secado del mismo, permite producir formulaciones farmacéuticas de liberación lenta que comprenden un principio activo y dicha asociación como excipiente de liberación que supera los inconvenientes mencionados anteriormente.

10 Por consiguiente, la presente se refiere a una formulación farmacéutica que comprende por lo menos un principio activo dispersado en una matriz que comprende por lo menos un excipiente de liberación lenta que comprende una asociación de por lo menos un glucógeno y por lo menos un alginato con sales de metales alcalinotérreos.

15 El solicitante ha descubierto que la formulación farmacéutica según la presente invención es estable a lo largo del tiempo y fácilmente reproducible y no tiene ninguno de los inconvenientes típicos de las formulaciones que incorporan alginato cálcico.

El solicitante ha observado además que la formulación farmacéutica según la presente invención es capaz de liberar el principio activo con cinéticas de liberación que son sustancialmente de orden cero, es decir constantes a lo largo del tiempo.

20 Además, el solicitante ha observado que la liberación del principio activo tiene lugar a lo largo de un período de doce o más horas, haciendo posible de este modo la administración de una sola dosis diaria o de múltiples dosis diarias (dependiendo de la disponibilidad del principio activo).

25 En otro aspecto, la presente invención se refiere también a un excipiente de liberación lenta para la preparación de formulaciones farmacéuticas que comprende una asociación de por lo menos un glucógeno y por lo menos un alginato con sales de metales alcalinotérreos.

30 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de un excipiente de liberación lenta que comprende una asociación de por lo menos un glucógeno y por lo menos un alginato con sales de metales alcalinotérreos que comprende las etapas siguientes:

- 35 (a) disolver por lo menos dicho glucógeno y por lo menos dicho alginato en un medio hidrófilo,
 (b) añadir una sal de un metal alcalinotérreo que es soluble en dicho medio hidrófilo,
 (c) agitar dicho medio hidrófilo y dejarle reposar hasta que el medio hidrófilo gelifique con formación de un hidrogel, y
 (d) deshidratar dicho gel.

40 El solicitante ha observado que el procedimiento de producción según la presente invención presenta ventajas económicas, es fácilmente adecuado para su aplicación industrial, tiene gran reproducibilidad y produce un excipiente de liberación lenta que permite producir formas farmacéuticas con propiedades de liberación lenta mejoradas.

Breve descripción de las figuras

- 45 La figura 1 representa las características de liberación para los comprimidos 1,2 y 4 a 6 en el Ejemplo 2.
 La figura 2 representa las características de liberación para los comprimidos 7 a 10 en el Ejemplo 3.
 La figura 3 representa las características de liberación para los comprimidos 11 y 12 en el Ejemplo 4.
 La figura 4 representa las características de liberación para los comprimidos 14 a 21 en el Ejemplo 5.
 La figura 5 representa las características de liberación para los comprimidos 22 a 25 en el Ejemplo 6.
 La figura 6 representa las características de liberación para los comprimidos 26 y 27 en el Ejemplo 7.

50 Descripción detallada de la invención

55 La presente invención se refiere por lo tanto a una formulación farmacéutica que comprende por lo menos un principio activo dispersado en una matriz que comprende por lo menos un excipiente de liberación lenta que comprende una asociación de por lo menos un glucógeno y por lo menos un alginato con sales de metales alcalinos.

Además de esto, la presente invención se refiere también a un excipiente de liberación lenta para la preparación de formulaciones farmacéuticas que comprende una asociación de por lo menos un glucógeno y por lo menos un alginato con sales de metales alcalinotérreos.

60 El glucógeno utilizado en la presente invención se obtiene del glucógeno natural que puede extraerse de animales o de hongos. Los moluscos, en particular los mejillones (*Mytilus edulis* y *Mytilus gallus provincialis*) son una fuente de glucógeno particularmente útil porque están disponibles en grandes cantidades a bajo coste y contienen una cantidad razonable de glucógeno (de promedio entre 2,5% y 3,9% en peso). Otras fuentes naturales de glucógeno incluyen otros moluscos bivalvos tales como almejas, ostras, algunas especies de gasterópodos o caracolas de mar, tales como lapas (*Crepidula fornicata*, lapa zapatilla), así como los órganos de animales vertebrados ricos en glucógeno tales como el hígado y los músculos.

5 El glucógeno utilizado en la presente invención puede utilizarse tal como se obtiene a partir de los procesos de extracción o puede tratarse en procesos de purificación posteriores. Tal como ya se mencionó anteriormente, la cantidad de glucógeno comercial dependerá de la presencia de una cantidad mayor o menor de restos de proteína (medidos desde el punto de vista de la cantidad de nitrógeno, expresado en ppm) y azúcares reductores.

10 En el contexto de la presente invención resulta preferido utilizar un glucógeno con un bajo contenido en azúcares reductores y en nitrógeno. Los ejemplos de productos comerciales preferentemente utilizados en la presente invención son los glucógenos producidos y distribuidos por Sigma-Aldrich.

15 Preferentemente el glucógeno utilizado en la presente invención comprende menos del 1% en peso, y más preferentemente menos del 0,25% en peso de azúcares reductores medidos según el método de F.D. Snell y Snell, "Clororimetric methods of analysis", Nueva York, 1954, vol. III, pág. 204.

20 Preferentemente el glucógeno utilizado en la presente invención comprende menos de 3.000 ppm de nitrógeno, más preferentemente menos de 1.000 y todavía más preferentemente menos de 100 ppm de nitrógeno medido por el método Kjeldahl.

25 Preferentemente, el glucógeno utilizado en la presente invención es glucógeno Polglumyt™, denominación comercial de un glucógeno desproteinado producido y distribuido por A.C.R.A.F. S.p.A., Roma, Italia, y obtenido utilizando el procedimiento de purificación descrito en la patente EP 654 048 B1.

El alginato utilizado en la presente invención se obtiene por extracción de algas marinas.

30 Las algas marinas utilizadas más frecuentemente pertenecen a las especies *Ascophyllum*, *Durvillaea*, *Ecklonia*, *Laminaria*, *Lessonia*, *Macrocystis* y *Sargassum*.

La selección del tipo de alga se basa en consideraciones económicas asociadas a su contenido en alginato y su capacidad para gelificar. Las algas preferidas son las que contienen un contenido mayor de alginato fácilmente extraíble con mejores propiedades de gelificación.

35 El alginato se extrae dispersando las algas trituradas en una solución alcalina caliente, generalmente carbonato sódico. En dos horas el alginato presente en las algas se disuelve en forma de alginato sódico y la solución se convierte en una pulpa que contiene, además las partes insolubles de las algas, principalmente celulosa. Después de la dilución a fin de reducir su viscosidad la pulpa se prefiltra utilizando tierra de diatomeas y a continuación se filtra en un filtro prensa. La solución resultante se acidifica a continuación para liberar el ácido alginico, se seca, y el ácido alginico se disuelve de nuevo a continuación en la solución de carbonato sódico y de nuevo se seca, con formación de alginato sódico.

40 El alginato principalmente utilizado en la realización de la presente invención es alginato sódico, pero puede utilizarse cualquier otro tipo de sal alginato con tal que sea soluble en un medio acuoso, tal como por ejemplo alginato potásico o alginato amónico.

45 Tal como se mencionó anteriormente, el ácido alginico es un copolímero que comprende unidades de ácido -D-manurónico y ácido α -L-glucurónico. Como consecuencia, el alginato sódico comprende unidades de β -D-manuronato sódico y de α -L-glucuronato sódico. El alginato sódico utilizado preferentemente en la presente invención tiene un peso molecular entre 10.000 y 600.000 Daltons. El alginato sódico utilizado en la presente invención puede caracterizarse por la viscosidad de su solución acuosa al 1% en peso. La viscosidad puede estar comprendida en el intervalo entre 50 y 1500 cP, en cuyo interior puede distinguirse entre alginatos de baja viscosidad en el intervalo entre 50 y 200 cP, alginatos de media viscosidad en el intervalo de 200 a 500 cP y alginatos de alta viscosidad en el intervalo entre 500 y 1500 cP.

50 En el contexto de la presente invención se prefieren los alginatos de baja/media viscosidad. Los ejemplos de alginatos comerciales que se utilizan preferentemente en la presente invención son Keltone®, Manucol®, Manugel®, Kelcosol®, Kelset® (comercializados por IPS Pharmaceuticals), Pronatal® (comercializado por FMC BioPolymer), Sigma® A2158 y A2033 (comercializadas por Sigma-Aldrich).

55 En la preparación de la asociación según la presente invención la relación en peso entre el glucógeno y el alginato (calculada como alginato sódico) está comprendida preferentemente entre 90:10 y 10:90, más preferentemente entre 90:10 y 30:70, y aún más preferentemente entre 85:15 y 50:50.

60 Las sales de metales alcalinotérreos en la presente invención se seleccionan de entre el grupo de las sales de magnesio, calcio, estroncio y bario solubles en agua. La elección de la sal no es particularmente limitativa. Los ejemplos útiles de haluros, sulfatos, sulfitos, carbonatos, bicarbonatos, fosfatos y etcétera. Los ejemplos específicos de sales de metales alcalinotérreos son el cloruro de magnesio, cloruro de calcio, cloruro de estroncio, cloruro de bario, bromuro de magnesio, bromuro de calcio, bromuro de bario, bromuro de estroncio, yoduro de bario, yoduro de calcio, yoduro de estroncio, sulfato de magnesio, carbonato de magnesio, bicarbonato de calcio, bicarbonato de magnesio, bicarbonato de

bario o fosfato dibásico de calcio. Las sales utilizadas preferentemente en la presente invención son cloruro de calcio, bromuro de calcio, cloruro de bario, bromuro de bario, cloruro de estroncio y bromuro de estroncio.

5 La cantidad de sales de metales alcalinotérreos utilizados en asociación según la presente invención está comprendida preferentemente en 0,050 y 5.000 milimoles, más preferentemente entre 0,100 y 2.000 milimoles y aún más preferentemente entre 0,100 y 1.000 milimoles por gramo de mezcla glucógeno/alginato.

10 El principio activo utilizado en la presente invención se selecciona de entre el grupo de principios activos que pueden administrarse por vía oral. La presente invención es particularmente útil con principios activos que requieren administración controlada durante un período de tiempo de más de 12 horas, preferentemente igual a 24 horas o más.

15 Los ejemplos útiles de principios activos se seleccionan de entre el grupo que comprende agentes analgésicos, antipiréticos, antibióticos, antihistamínicos, ansiolíticos, antiinflamatorios, antiácidos, vasodilatadores, vasoconstrictores, estimulantes, descongestionantes, anticoagulantes, antiarítmicos, agentes hipoglucémicos, diuréticos, antidepresivos, antiasmáticos, antieméticos, antihipotensores y antiespasmódicos.

20 Los ejemplos específicos de principios activos utilizados preferentemente en la presente invención son ibuprofeno, paracetamol, prulifloxacin, dihidrocloruro de levocetirizina, lorazepam, naproxeno, hidrocloreto de ranitidina, isosorbida, nitrato de nafazolina, piracetam, hidrocloreto de ticlopidina, hidrocloreto de propafenona, glimepirida, furosemida, hidrocloreto de trazodona, flunisolida y dimehidrinato.

25 La cantidad de principio activo utilizado en la preparación de la forma farmacéutica según la presente invención está comprendida preferentemente entre 5% en peso y 60% en peso en relación al peso total de la forma farmacéutica, más preferentemente entre 10% y 50% en peso, y aún más preferentemente entre 20% y 40% en peso.

30 La forma farmacéutica según la presente invención puede contener además otros excipientes farmacéuticamente aceptables además del excipiente de liberación lenta según la presente invención. El término excipiente farmacéuticamente aceptable hace referencia de manera no limitativa a cualquier material adecuado para la preparación de una composición farmacéutica que debe administrarse a un ser vivo.

Dichos materiales, conocidos en la técnica, son por ejemplo agentes antiadherentes, aglutinantes, agentes de disgregación, cargas, diluyentes, aromatizantes, agentes colorantes, fluidificantes, lubricantes, conservantes, humectantes, absorbentes y edulcorantes.

35 Los ejemplos útiles de excipientes farmacéuticamente aceptables son azúcares, tales como lactosa, glucosa o sacarosa, almidones, tales como almidón de maíz o almidón de patata, celulosa y sus derivados, tales como carboximetil-celulosa sódica, etil-celulosa y acetato de celulosa, goma tragacanto, malta, gelatina, talco, manteca de cacao, ceras, aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semillas de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja, glicoles tales como propilenglicol, polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol, ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo, agaragar, etcétera.

40 La forma farmacéutica según la presente invención puede ser cualquier composición que sea útil para administración oral controlada de un principio activo tal como por ejemplo suspensiones, emulsiones, polvos, comprimidos, granulados, gránulos, cápsulas, pastillas y píldoras.

45 Preferentemente la forma farmacéutica según la presente invención comprende un recubrimiento entérico que es resistente al medio gástrico y que favorece el comienzo de la liberación del principio activo en el tubo digestivo.

50 Según otro aspecto la presente invención se refiere a un procedimiento para producir un excipiente de liberación lenta que comprende una asociación de por lo menos un glucógeno y por lo menos un alginato con sales de metales alcalinotérreos que comprende las etapas siguientes:

- (a) disolver por lo menos dicho glucógeno y por lo menos dicho alginato en un medio hidrófilo,
- (b) añadir una sal de un metal alcalinotérreo que es soluble en dicho medio hidrófilo,
- 55 (c) agitar dicho medio hidrófilo y dejarle reposar hasta que el medio hidrófilo gelifique con formación de un hidrogel, y
- (d) deshidratar dicho gel.

60 La cantidad total de glucógeno y alginato (calculada como alginato sódico) añadido a la preparación de hidrogel está comprendida preferentemente entre 1% en peso y 20% en peso con relación al volumen del medio hidrófilo, que comprende preferentemente agua destilada, utilizada para disolverlos. Más preferentemente la cantidad está comprendida entre 1% y 15% (p/v) y aún más preferentemente entre 1% y 10% (p/v).

65 El medio hidrófilo preferido es el agua destilada, agua desmineralizada o agua desionizada, que está preferentemente esterilizada, por ejemplo por exposición a rayos ultravioleta.

La disolución se lleva a cabo preferentemente con agitación, mediante un agitador mecánico o magnético, dependiendo

de la escala del proceso de producción.

La etapa (a) de disolución se lleva a cabo convenientemente a temperatura ambiente. La temperatura del medio hidrófilo, preferentemente agua purificada o destilada, puede ser superior a la temperatura ambiente para favorecer más la velocidad de disolución. Preferentemente la temperatura en cualquier caso es inferior a 50°C.

La etapa (d) de adición de la sal de un metal alcalinotérreo comprende la adición de la sal en la fase sólida o, preferentemente en solución acuosa. La concentración de la sal alcalinotérrea en la solución añadida está comprendida preferentemente entre 0,01 N y 1 N, preferentemente entre 0,05 y 0,5 N. La cantidad de sal alcalinotérrea añadida a la solución de glucógeno y alginato obtenida en la etapa (a) está comprendida preferentemente entre 0,050 y 5.000 milimoles, más preferentemente entre 0,100 y 2.000 milimoles, y aún más preferentemente entre 0,100 y 1.000 milimoles por gramo de mezcla glucógeno/alginato.

La sal alcalinotérrea se añade con agitación. Tras la adición, se mantiene la agitación durante un período en la etapa (c). El período de agitación puede variar, pero preferentemente está comprendido entre 10 y 120 minutos, o preferentemente entre 30 y 60 minutos. Después de la agitación, la etapa (c) finaliza con un tiempo de reposo, preferentemente entre 6 y 24 horas, más preferentemente entre 8 y 16 horas. Durante esta etapa los iones de metales alcalinotérreos, seleccionados preferentemente de entre calcio, bario y estroncio, favorecen la creación de una asociación entre glucógeno, alginato y los propios iones metálicos con la formación de enlaces de varias clases (que pueden ser covalente, iónico, electrostático, hidrófilo, lipófilo o polar), individualmente o en cualquier combinación, y una transición sol-gel con la formación de un hidrogel.

En la siguiente etapa (d) del proceso según la presente invención el agua presente en el hidrogel obtenida al final de la etapa (c) se elimina por técnicas convencionales de secado y deshidratación hasta que se obtiene un polvo anhidro que comprende el excipiente de liberación lenta según la presente invención, que comprende en un aspecto preferido la asociación de un glucógeno y un alginato con sales de calcio, bario y estroncio.

La presente invención incluye además el procedimiento de producir una forma farmacéutica que comprende por lo menos un principio activo dispersado en la matriz que comprende por lo menos un excipiente de liberación lenta que comprende una asociación de por lo menos un glucógeno y por lo menos un alginato con sales metálicas alcalinotérreas, tal como se describió anteriormente.

La presente invención por lo tanto comprende por lo tanto un procedimiento para la producción de una forma farmacéutica que comprende por lo menos un principio activo dispersado en una matriz que comprende por lo menos un excipiente de liberación lenta que comprende las etapas siguientes:

- A. preparar una asociación de por lo menos un glucógeno y por lo menos un alginato con sales de metales alcalinotérreos,
- B. mezclar dicho principio activo con dicha asociación,
- C. añadir opcionalmente por lo menos un excipiente farmacológicamente aceptable más, y
- D. producir la forma farmacéutica seleccionada de entre el grupo que comprende suspensiones, emulsiones, polvos, comprimidos, granulados, gránulos, cápsulas, pastillas y píldoras.

La preparación de la asociación según la etapa (A) se lleva a cabo preferentemente tal como se describió anteriormente. La etapa (B) de mezclado del principio activo se lleva a cabo preferentemente después de la formación de la asociación hasta que se obtiene una dispersión homogénea.

Sin embargo la etapa (B) de mezclado del principio activo puede también tener lugar durante la etapa (A) de la preparación de la asociación. En este caso el principio activo puede añadirse antes, durante o después de cualquiera de las etapas (a), (b) y (c) descritas anteriormente en el procedimiento de producción de la asociación de por lo menos un glucógeno y por lo menos un alginato con sales de metales alcalinotérreos.

En particular el principio activo puede añadirse durante la primera etapa (a), antes, junto con o después de la adición de glucógeno y alginato, en la etapa (b) antes, junto con o después de la adición de la sal de un metal alcalinotérreo, o en la etapa (c) durante la agitación, después de la agitación, antes o después de la formación del hidrogel. Preferentemente, el principio activo puede añadirse en la etapa (a).

Durante la etapa opcional (C) se añade por lo menos un excipiente farmacológicamente más aceptable. Tal como se describió anteriormente, estos materiales son conocidos en la técnica, y comprenden, por ejemplo, agentes antiadherentes, aglutinantes, agentes disgregadores, cargas, diluyentes, aromatizantes, agentes colorantes, fluidificantes, lubricantes, conservantes, humectantes, absorbentes y edulcorantes.

La forma farmacéutica final se produce en la etapa (D) utilizando técnicas convencionales para obtener suspensiones,

emulsiones, polvos, comprimidos, granulados, gránulos, cápsulas, pastillas y píldoras que pueden comprender las etapas de granulación, disolución, secado, mezclado, molienda, tamizado, esterilización, compresión y etcétera. Preferentemente la forma farmacéutica según la presente invención se somete a un tratamiento final de recubrimiento con una capa de recubrimiento entérico que es resistente al medio gástrico.

5 Los ejemplos siguientes se proporcionan a título ilustrativo no limitativo de la invención.

Ejemplo 1

10 Descripción de los procedimientos

Los procedimientos utilizados en la preparación de los comprimidos se describen a continuación.

15 Procedimiento A (Comparación)

Una solución en agua destilada que contiene el porcentaje en p/v de ingredientes del polímero indicado en las Tablas 1 a 4 a continuación en la relación indicada en las Tablas 1 a 4 a continuación se preparó en un vaso de precipitados de 500 ml con agitación mecánica intensa.

20 La solución así obtenida se secó y se molió. El polvo así obtenido se mezcló con el principio activo en las proporciones indicadas en las Tablas 1 a 4 a continuación, y se granuló con agua destilada en un mortero.

El granulado así obtenido se secó en una estufa al vacío a una temperatura de aproximadamente 50 a 60°C durante la noche, se molió en un mortero y se tamizó al tamaño de partícula deseado (0,125 mm).

25 Se obtuvieron entonces 250 mg de alícuotas y se convirtieron en comprimidos utilizando una prensa hidráulica a una presión de 2,5 toneladas/cm² durante 3 minutos.

30 Procedimiento B (Comparación)

Los ingredientes del polímero en la proporción indicada en las tablas 1 a 4 a continuación se mezclaron con el principio activo en las proporciones indicadas en las Tablas 1 a 4 a continuación y después se granuló con agua destilada en un mortero. El granulado obtenido de este modo se secó en una estufa al vacío a temperatura de aproximadamente 50 a 60°C durante la noche, se molió en un mortero y se tamizó al tamaño de partícula deseado (0,125 mm).

35 Se tomaron entonces 250 mg de alícuotas y se convirtieron en comprimidos utilizando una prensa hidráulica a una presión de 2,5 toneladas/cm² durante 3 minutos.

40 Procedimiento C (Invención)

Una solución en agua destilada que contenía el porcentaje en p/v de ingredientes del polímero indicado en las Tablas 1 a 4 a continuación en la relación indicada en las Tablas 1 a 4 a continuación se preparó en un vaso de precipitados de 500 ml con agitación mecánica intensa.

45 Una solución acuosa 0,1 N de CaCl₂ (o de BaCl₂ o SrCl₂ si se indica de otro modo) se añadió en la cantidad indicada en las Tablas 1 a 4 a continuación, agitando durante aproximadamente 1 hora, y a continuación dejando reposar durante la noche con la formación de un hidrogel.

50 El hidrogel obtenido se secó, se molió, se mezcló homogéneamente con el principio activo en las proporciones indicadas en las Tablas 1 a 4 a continuación y después se granuló con agua destilada en un mortero.

El granulado así obtenido se secó en una estufa al vacío a una temperatura de aproximadamente 50 a 60°C durante la noche, se molió en un mortero y se tamizó al tamaño de partícula deseado (0,125 mm).

55 Se obtuvieron entonces 250 mg de alícuotas y se convirtieron en comprimidos utilizando una prensa hidráulica a una presión de 2,5 toneladas/cm² durante 3 minutos.

Procedimiento D (Comparación)

60 Los ingredientes del polímero en la proporción indicada en las Tablas 1 a 4 a continuación se mezclaron con el principio activo en las proporciones indicadas en las Tablas 1 a 4 a continuación.

Se tomaron entonces 250 mg de alícuotas y se convirtieron en comprimidos utilizando una prensa hidráulica a una presión de 2,5 toneladas/cm² durante 3 minutos.

65

Ejemplo 2

Preparación de los comprimidos 1 a 6

- 5 Una serie de comprimidos de 1 a 6 que contienen los ingredientes de la Tabla 1 se prepararon utilizando los procedimientos indicados en la Tabla 1. El principio activo utilizado fue hidrocloreuro de trazodona.

TABLA 1

	1 ^(c)	2 ^(c)	3(c)	4(c)	5(c)	6 ^(l)
Polímero	Polglumyt	Polglumyt	Alginato	Alginato	Polglumyt/Alginato	Polglumyt/Alginato
Relación	100	100	100		90/10	90/10
Procedimiento	A	B	B	C	B	C
Solución de CaCl ₂ 0,1 N (ml/100 ml)	-	-	-	15	-	10
% polímero en solución (p/v)	2	-	-	2	-	8
% de principio activo (p/p)	23	23	23	23	23	23

(^c):Comparación (^l):invención

Polglumyt: glucógeno que comprende menos de 60 ppm de nitrógeno y menos de 0,25% en peso de azúcares reductores preparados según el procedimiento descrito en el documento EP 654048.

Alginato: alginato sódico de algas pardas, viscosidad de la solución al 2% a 25°C aproximadamente 250 cP. Fabricante Sigma-Aldrich. Código del fabricante SIGMA A2158.

10

Los comprimidos 1, 2, 4, 5 y 6 se sometieron a ensayos de disolución en tampón fosfato (USP XXIII) durante un período de 24 horas manteniendo un valor de pH de 6,4 durante la primera hora y 7,4 durante las 23 horas restantes. El granulado en la preparación 3 demostró ser difícil de procesar y no fue posible preparar el correspondiente comprimido.

15

Los resultados se ilustran en la Tabla R1 a continuación y en la figura 1.

TABLA R1

	1(c)	2(c)	4(c)	5(c)	6(l)
Tiempo (horas)	% de fármaco liberado				
1	77	81	14	48	14
2	100	100	50	89	30
3			67	100	37
4			72		43
5					51
6					59
7					67
8					75
9					82
10					88
11					93
12					96
13					98
14					100

(^c):comparación (^l):invención

20

Los datos en la Tabla R1 demuestran claramente que los comprimidos 1, 2 y 4 que comprenden glucógeno o alginato solos no presentan propiedades de liberación lenta independientemente del tipo de procedimiento utilizado. Así mismo, el comprimido 5 que comprende una mezcla de glucógeno y alginato obtenida utilizando el procedimiento B no presentaba propiedades de liberación lenta. Por el contrario, el comprimido 6 que comprende la asociación glucógeno-cloruro cálcico-alginato según la presente invención presentaba excelentes propiedades de liberación lenta con cinética de orden casi cero durante un período de aproximadamente 14 horas.

25

Ejemplo 3

Preparación de los comprimidos 7 a 10

30

Una serie de comprimidos de 7 a 10 que contienen los ingredientes de la Tabla 2 se prepararon utilizando los procedimientos indicados en la Tabla 2. El principio activo utilizado fue el hidrocloreuro de trazodona.

TABLA 2

	7(c)	8(c)	9(l)	10(c)
Polímero	Polglumyt/Alginato	Polglumyt/Alginato	Polglumyt/Alginato	Polglumyt/Alginato
Relación	80/20	80/20	80/20	80/20
Procedimiento	A	B	C	D
Solución de CaCl ₂ 0,1 N (ml/100 ml)	-	-	6	-
% polímero en solución (p/v)	2	-	2	-
% de principio activo (p/p)	23	23	23	23

(^c):Comparación (^l):invención
 Polglumyt: glucógeno que comprende menos de 60 ppm de nitrógeno y menos de 0,25% en peso de azúcares reductores preparados según el procedimiento descrito en el documento EP 654048.
 Alginato: alginato sódico de algas pardas, viscosidad de la solución al 2% a 25°C aproximadamente 250 cP. Fabricante Sigma-Aldrich. Código del fabricante SIGMA A2158.

- 5 Los comprimidos 7 a 10 se sometieron a ensayos de disolución en tampón fosfato (USP XXIII) durante un período de 24 horas manteniendo un valor de pH de 6,4 durante la primera hora y 7,4 durante las 23 horas restantes.

Los resultados se ilustran en la Tabla R3 a continuación y en la figura 2.

10

TABLA R2

	7(c)	8(c)	9(l)	10(c)
Tiempo (horas)	% de fármaco liberado			
1	20	11	16	48
2	35	21	31	89
3	38	24	40	100
4	41	28	44	
5	43	98	49	
6	46	100	56	
7	49		65	
8	51		76	
9	53		94	
10	55		97	
11	57		100	
12	59			
13	60			
14	61			

(^c):comparación (^l):invención

- 15 Los datos en la Tabla R2 demuestran claramente que los comprimidos 7 que comprenden glucógeno o alginato preparados según el procedimiento A no presentan buena cinética de liberación y la matriz tiende a no dar todo el fármaco presente en éste. Además de esto, los comprimidos 8 y 10 que comprenden mezclas de glucógeno y alginato preparadas según los procedimientos B y D respectivamente no presentaron propiedades de liberación lenta. Por el contrario, el comprimido 9 que comprende la asociación glucógeno-cloruro cálcico-alginato según la presente invención presentaba propiedades de liberación lenta con cinética de orden casi cero durante un período de aproximadamente 11 horas.

20

Ejemplo 4

Preparación de los comprimidos 11 a 13

- 25 Una serie de comprimidos de 11 a 13 que contienen los ingredientes de la Tabla 3 se prepararon según el procedimiento C. El principio activo utilizado fue hidrocloreuro de trazodona.

TABLA 3

	11(l)	12(c)	13(c)
Polímero	Polglumyt/Alginato	Amilopectina/Alginato	Almidón/Alginato
Relación	80/20	80/20	80/20
Procedimiento	6	6	6
Solución de CaCl ₂ 0,1 N (ml/100 ml)	2	2	2
% polímero en solución (p/v)	11(l)	12(c)	13(c)
% de principio activo (p/p)	23	23	23
(°):Comparación (°):invención Polglumyt: glucógeno que comprende menos de 60 ppm de nitrógeno y menos de 0,25% en peso de azúcares reductores preparados según el procedimiento descrito en el documento EP 654048. Alginato: alginato sódico de algas pardas, viscosidad de la solución al 2% a 25°C aproximadamente 250 cP. Fabricante Sigma-Aldrich. Código del fabricante SIGMA A2158. Amilopectina: amilopectina de maíz; fabricante Fluka. Código del fabricante 10120 Almidón: almidón de trigo (purificado). Fabricante Sigma-Aldrich. Código del fabricante SIGMA S-2760			

5 Los comprimidos 11 a 13 se sometieron a ensayos de disolución en tampón fosfato (USP XXIII) durante un período de 24 horas manteniendo un valor de pH de 6,4 durante la primera hora y 7,4 durante las 23 horas restantes.

Los resultados se ilustran en la Tabla R3 a continuación y en la figura 3.

TABLA R3

10

	11(l)	12(c)	13(c)
Tiempo (horas)	% de fármaco liberado		
1	16	41	31
2	31	82	59
3	40	86	71
4	44	88	79
5	49		84
6	56		88
7	65		91
8	76		93
9	94		95
10	97		97
11	100		98
12			100
(°):comparación (°):invención			

15 Los datos en la Tabla R3 demuestran claramente que los comprimidos 12 y 13 que comprenden mezclas de amilopectina/almidón con alginato no presentaban propiedades de liberación lenta aun si se preparaban según el procedimiento C. Por el contrario, el comprimido 11 que comprende la asociación glucógeno-cloruro cálcico-alginato según la presente invención presentaba propiedades de liberación lenta con cinética de orden prácticamente cero durante un período de aproximadamente 9 horas.

Ejemplo 5

20 Preparación de los comprimidos 14 a 21

Una serie de comprimidos de 14 a 20 que contienen los ingredientes de la Tabla 4 se prepararon según el procedimiento C. El principio activo utilizado fue hidrocloreuro de trazodona.

TABLA 4

	14(l)	15(l)	16(l)	17(l)	18(l)	19(l)	20(l)	21(l)
Polímero	Poliglumyt/ Alginato	Poliglumyt/ Alginato	Poliglumyt/ Alginato	Poliglumyt/ Alginato	Poliglumyt/ Alginato	Poliglumyt/ Alginato	Poliglumyt/ Alginato	Poliglumyt/ Alginato
Relación	70/30	70/30	60/40	80/20	60/40	50/50	80/20	80/20
Solución de CaCl ₂ 0,1 N (ml/100 ml)	7	9	12	12	12	15	6 (BaCl ₂)	6 (SrCl ₂)
% polímero en solución (p/v)	2	2	2	8	2	2	2	2
% de principio activo (p/p)	23	23	23	40	40	23	23	23

(l): invención

Poliglumyt: glucógeno que comprende menos de 60 ppm de nitrógeno y menos de 0,25% en peso de azúcares reductores preparados según el procedimiento descrito en el documento EP 654048.

Alginato: alginato sódico de algas pardas, viscosidad de la solución al 2% a 25°C aproximadamente 250 cP. Fabricante Sigma-Aldrich. Código del fabricante SIGMA A2158.

Alginato M: alginato sódico de algas pardas, viscosidad de la solución al 2% a 25°C aproximadamente 3500 cP. Fabricante Sigma-Aldrich. Código del fabricante SIGMA A2033.

Los comprimidos 14 a 21 se sometieron a ensayos de disolución en tampón fosfato (US P XXIII) durante un período de 24 horas manteniendo un valor de pH de 6,4 durante la primera hora y 7,4 durante las 23 horas restantes.

Los resultados se ilustran en la Tabla R4 a continuación y en la figura 4.

5

TABLA R4

	14(l)	15(l)	16(l)	17(l)	18(l)	19(l)	20(l)	21(l)
Tiempo (horas)	% de fármaco liberado							
1	11	15	11	11	12	13	17	15
2	36	26	24	20	21	28	33	19
3	42	35	34	28	29	41	38	21
4	48	40	43	34	36	46	41	23
5	53	47	51	38	39	55	44	26
6	59	57	61	43	44	60	46	29
7	65	68	69	48	50	68	50	32
8	73	82	78	54	55	75	53	34
9	80	96	86	59	60	81	55	36
10	88	100	92	65	65	85	56	38
11	94		96	69	70	91	59	40
12	98		99	73	74	97	61	42
13	100		100	76	77	100		44
14				79	80			
15				82	83			
16				85	86			

(^c):comparación (^l):invención

Los datos en la Tabla R4 demuestran claramente que los comprimidos 14 a 21 según la presente invención que comprenden la asociación glucógeno-cloruro cálcico-alginato según la presente invención presentan de nuevo propiedades de liberación lenta con cinética de orden prácticamente cero durante un período que en el caso del comprimido 17 totalizó 21 horas.

Las variaciones en las relaciones cualitativa y cuantitativa entre los diversos componentes del excipiente de liberación lenta según la presente invención y/o entre varios componentes de los comprimidos según la presente invención demostraron no ser críticas. Por el contrario, los comprimidos que comprenden la asociación glucógeno-sal-alginato según la presente invención con otras relaciones glucógeno/alginato aparte de 80/20 (por ejemplo los comprimidos 18 y 19) o con una sal diferente (comprimido 20) o de nuevo con una cantidad de principio activo de más del 23% (por ejemplo los comprimidos 17 y 18) presentaban propiedades de liberación lenta que son idénticas o superiores a las de los comprimidos evaluados en los ejemplos anteriores.

Ejemplo 6

Preparación de los comprimidos 22 a 25

Una serie de comprimidos de 22 a 25 que contienen los ingredientes de la Tabla 5 se prepararon utilizando el procedimiento y el principio activo indicado en la Tabla 5.

TABLA 5

	22(c)	23(c)	24(l)	25(l)
Polímero	Polglumyt	Polglumyt/Alginato	Polglumyt/Alginato	Polglumyt/Alginato
Relación	100	80/20	80/20	80/20
Procedimiento	B	B	C	C
Solución de CaCl ₂ 0,1 N (ml/100 ml)	-	-	12	12
% polímero en solución (p/v)	-	-	8	8
% de principio activo (p/p)	23 PCTML	23 PCTML	23 PCTML	23 NPSSN

(^c): Comparación (^l): invención

Polglumyt: glucógeno que comprende menos de 60 ppm de nitrógeno y menos de 0,25% en peso de azúcares reductores preparados según el procedimiento descrito en el documento EP 654048.

Alginato: alginato sódico de algas pardas, viscosidad de la solución al 2% a 25°C aproximadamente 250 cP.

Fabricante Sigma-Aldrich. Código del fabricante SIGMA A2158.

PCTML: Paracetamol

NPSSN: Naproxeno sódico

30

Los comprimidos 22 a 25 se sometieron a ensayos de disolución en tampón fosfato (US P XXIII) durante un período de 24 horas manteniendo un valor de pH de 6,4 durante la primera hora y 7,4 durante las 23 horas restantes. Los resultados se ilustran en la Tabla R5 a continuación y en la figura 5.

5

TABLA R5

	22(c)	23(c)	24(l)	25(l)
Tiempo (horas)	% de fármaco liberado			
1	100	41	19	26
2		94	42	50
3		99	62	67
4		100	79	78
5			94	87
6			97	92
7			100	96
8				100
(c):comparación (l):invención				

10

Los datos en la Tabla R5 demuestran claramente que los comprimidos 24 y 25 según la presente invención, que comprenden la asociación glucógeno-sal-alginato según la presente invención, presentaban de nuevo propiedades de liberación lenta con cinética de orden casi cero durante un período de 7 a 8 horas incluso en el caso de fármacos que tienen una velocidad de liberación intrínseca muy elevada tal como paracetamol y naproxeno sódico.

Ejemplo 7

15

Preparación de los comprimidos 26 a 27

Una serie de comprimidos de 26 a 27 que contienen los ingredientes de la Tabla 6 se prepararon según el procedimiento C. El principio activo utilizado fue hidrocloreuro de trazodona.

20

TABLA 6

	26(l)	27(l)
Polímero	Glicógeno O/Alginato	Glicógeno B/Alginato
Relación	80/20	80/20
Procedimiento	6	8
Solución de CaCl ₂ 0,1 N (ml/100 ml)	2	2
% polímero en solución (p/v)	23	23
% de principio activo (p/p)		
(l): Invención Glucógeno O: glucógeno extraído de ostras. Fabricante Sigma-Aldrich. Código del fabricante SIGMA G8751, que contiene 2600 ppm de nitrógeno y 1027 ppm (aproximadamente 0,1% en peso) de azúcares reductores. Glucógeno B: glucógeno extraído de hígado bovino. Fabricante Sigma-Aldrich. Código del fabricante SIGMA G0885, que contiene 626 ppm de nitrógeno y 9373 ppm (aproximadamente 0,9% en peso) de azúcares reductores. Alginato: alginato sódico de algas pardas, viscosidad de la solución al 2% a 25°C aproximadamente 250 cP. Fabricante Sigma-Aldrich. Código del fabricante SIGMA A2158.		

25

Los comprimidos 26 y 27 se sometieron a ensayos de disolución en tampón fosfato (US P XXIII) durante un período de 24 horas manteniendo un valor de pH de 6,4 durante la primera hora y 7,4 durante las 23 horas restantes.

Los resultados se ilustran en la Tabla R6 a continuación y en la figura 6.

TABLA R6

	26(l)	27(l)
Tiempo (horas)	% de fármaco liberado	
1	17	15
2	25	22
3	31	29
4	38	37
5	47	42
6	57	50
7	67	56
8	77	64
9	86	69

TABLA R6 (continuación)

	26(l)	27(l)
Tiempo (horas)	% de fármaco liberado	
10	92	74
11	97	82
12	100	91
13		96
14		100
(c):comparación (l):invención		

5 **Ejemplo 8**

Preparación industrial

10 Se prepararon 260 g de la asociación glucógeno-cloruro cálcico-alginato según la presente invención de acuerdo con el procedimiento C descrito anteriormente utilizando una cantidad de polímero igual a 8% con una relación glucógeno/alginato de 80:20 y con 12 ml de solución 0,1 N de CaCl₂ y se cargaron conjuntamente con 173 g de hidrocloreuro de trazodona en un granulador Glatt GCPG1 en el que la mezcla se granuló con agua y se secó a fin de reducir el contenido en humedad a menos del 5% en peso. Las condiciones de granulación y secado se presentan en la Tabla 6 a continuación.

15

TABLA 6

Mezclado	
Tiempo de mezclado	7 minutos
Apertura de tapa	10%
Temperatura del aire de entrada	65°C
Humectación	
Período de humectación	10 minutos
Cantidad de agua	300 g
Velocidad de la bomba	10-15 rpm
Temperatura del aire a la entrada	65°C
Granulación/secado	
Tiempo de tratamiento	10 minutos
Temperatura del aire a la entrada	65°C - 55°C
Apertura de la tapa	20%-25%
Temperatura final del granulado	45°C
Contenido de humedad final	<5%

20 El granulado así obtenido se descargó en un barril de mezclado. Se añadieron al granulado 2,1 g de Aerosil® (fluidificante a base de sílice coloidal producido por Degussa Agilent GmbH, Frankfurt, Alemania), se mezclaron durante aproximadamente 2 minutos, y a continuación la mezcla resultante se tamizó a través de un tamiz de 30 Mesh y a continuación se mezclaron durante 5 minutos más. Se añadieron a la mezcla resultante 6,4 g de PRUV® (agente lubricante a base de estearil-fumarato sódico fabricado por JRS Pharma GmbH, Rosemberg, Alemania) y a continuación se mezclaron durante unos 5 minutos más. La mezcla obtenida de este modo se comprimió en una máquina de preparación de comprimidos rotativa modelo AMBS con seis estaciones y alimentación por gravedad.

25

REIVINDICACIONES

- 5 1. Formulaci3n farmac3utica que comprende por lo menos un principio activo disperso en una matriz que comprende por lo menos un excipiente de liberaci3n lenta que comprende una asociaci3n de por lo menos un gluc3geno y por lo menos un alginato con sales de metales alcalinot3rreos.
2. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 1, en la que dicho gluc3geno comprende menos de 1% en peso de az3cares reductores.
- 10 3. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 2, en la que dicho gluc3geno comprende menos de 0,25% en peso de az3cares reductores.
- 15 4. Formulaci3n farmac3utica seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho gluc3geno comprende menos de 3.000 ppm de nitr3geno.
- 20 5. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 4, en la que dicho gluc3geno comprende menos de 1.000 ppm de nitr3geno.
6. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 4, en la que dicho gluc3geno comprende menos de 100 ppm de nitr3geno.
- 25 7. Formulaci3n farmac3utica seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que 1% en peso de la soluci3n acuosa de dicho alginato presenta una viscosidad comprendida en el intervalo de 50 a 1.500 cP.
8. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 7, en la que dicho 1% en peso de soluci3n acuosa de dicho alginato presenta una viscosidad comprendida en el intervalo de 50 a 500 cP.
- 30 9. Formulaci3n farmac3utica seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la relaci3n en peso entre el gluc3geno y el alginato calculada como alginato s3dico se encuentra entre 90:10 y 10:90.
- 35 10. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 9, en la que la relaci3n en peso entre el gluc3geno y el alginato calculada como alginato s3dico se encuentra entre 90:10 y 30:70.
- 40 11. Formulaci3n farmac3utica seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una cantidad de dicha asociaci3n de entre 95% en peso y 50% en peso con relaci3n al peso total de dicha formulaci3n farmac3utica.
- 45 12. Formulaci3n farmac3utica seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha sal de metales alcalinot3rreos se selecciona de entre el grupo que comprende sales solubles en agua de magnesio, calcio, estroncio y bario.
- 50 13. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 12, en la que dicha sal de metales alcalinot3rreos se selecciona de entre el grupo que comprende cloruro de magnesio, cloruro de calcio, cloruro de estroncio, cloruro de bario, bromuro de magnesio, bromuro de calcio, bromuro de bario, bromuro de estroncio, yoduro de bario, yoduro de calcio, yoduro de estroncio, sulfato de magnesio, carbonato de magnesio, bicarbonato de calcio, bicarbonato de magnesio, bicarbonato de bario o fosfato dib3sico de calcio.
- 55 14. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 12, en la que dicha sal de metales alcalinot3rreos se selecciona de entre el grupo que comprende cloruro de calcio, bromuro de calcio, cloruro de bario, bromuro de bario, cloruro de estroncio y bromuro de estroncio.
- 60 15. Formulaci3n farmac3utica seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha asociaci3n comprende una cantidad de dichas sales de metales alcalinot3rreos de entre 0,050 y 5.000 milimoles por gramo de mezcla gluc3geno/alginato.
- 65 16. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 15, en la que dicha asociaci3n comprende una cantidad de dichas sales de metales alcalinot3rreos de entre 0,100 y 2.000 milimoles por gramo de mezcla gluc3geno/alginato.
17. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 15, en la que dicha asociaci3n comprende una cantidad de dichas sales de metales alcalinot3rreos de entre 0,100 y 1.000 milimoles por gramo de mezcla gluc3geno/alginato.
18. Formulaci3n farmac3utica seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho principio activo se selecciona de entre el grupo que comprende analg3sicos, antipir3ticos, antibi3ticos, antihistam3nicos, ansiol3ticos, antiinflamatorios, anti3cidos, vasodilatadores, vasoconstrictores, estimulantes, descongestionantes, anticoagulantes, antiarr3tmicos, agentes hipogluc3micos, diur3ticos, antidepresivos, antiasm3ticos, antiem3ticos, y agentes antihipotensores y antiespasm3dicos.

- 5 19. Formulación farmacéutica según la reivindicación 18, en la que dicho principio activo se selecciona de entre el grupo que comprende ibuprofeno, paracetamol, prulifloxacin, dihidrocloruro de levocetirizina, lorazepam, naproxeno, hidroclicloruro de ranitidina, isosorbida, nitrato de nafazolina, piracetam, hidroclicloruro de ticlopidina, hidroclicloruro de propafenona, glimepirida, furosemida, hidroclicloruro de trazodona, flunisolida y dimehidrinato.
20. Formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una cantidad de dicho principio activo entre 5% en peso y 50% en peso con relación al peso total de dicha formulación farmacéutica.
- 10 21. Formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende por lo menos un excipiente seleccionado de entre el grupo que comprende agentes antiadherentes, aglutinantes, disgregadores, cargas, diluyentes, aromatizantes, agentes colorantes, fluidificantes, lubricantes, conservantes, humectantes, absorbentes y edulcorantes.
- 15 22. Formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha formulación farmacéutica se selecciona de entre el grupo que comprende suspensiones, emulsiones, polvos, comprimidos, granulados, gránulos, cápsulas, pastillas y píldoras.
- 20 23. Formulación farmacéutica según la reivindicación 22, en la que dicha forma farmacéutica comprende un recubrimiento entérico.
24. Excipiente para la preparación de formulaciones farmacéuticas de liberación lenta, comprendiendo dicho excipiente una asociación de por lo menos un glucógeno y por lo menos un alginato con sales de metales alcalinotérreos tal como se define en las reivindicaciones 2 a 23.
- 25 25. Procedimiento para la preparación de un excipiente de liberación lenta que comprende una asociación de por lo menos un glucógeno y por lo menos un alginato con sales de metales alcalinotérreos que comprende las etapas siguientes:
- 30 (a) disolver dicho por lo menos glucógeno y dicho por lo menos un alginato en un medio hidrófilo,
- (b) añadir una sal de un metal alcalinotérreo soluble a dicho medio hidrófilo,
- (c) agitar dicho medio hidrófilo y dejar en reposo hasta que el medio hidrófilo gelifique con la formación de un hidrogel, y
- 35 (d) deshidratar dicho hidrogel.
26. Procedimiento de producción según la reivindicación 25, en el que dicho medio hidrófilo se selecciona de entre el grupo que comprende agua destilada, agua desmineralizada y agua desionizada.
- 40 27. Procedimiento de producción según una de las reivindicaciones 25 y 26, en el que la cantidad total de dicho glucógeno y de dicho alginato calculada como alginato sódico disuelto en dicho medio hidrófilo está comprendida entre 1% en peso y 20% en peso con relación al volumen del medio hidrófilo utilizado.
- 45 28. Procedimiento de producción según la reivindicación 27, en el que la cantidad total de dicho glucógeno y de dicho alginato calculada como alginato sódico disuelto en dicho medio hidrófilo se encuentra entre 1% y 15% (p/v).
29. Procedimiento de producción según cualquiera de las reivindicaciones 25 a 28, en el que la relación en peso entre el glucógeno y el alginato calculada como alginato sódico se encuentra entre 90:10 y 10:90.
- 50 30. Procedimiento de producción según cualquiera de las reivindicaciones 25 a 29, en el que la cantidad de dicha sal alcalinotérrea añadida a la solución de glucógeno y alginato obtenida en la etapa (a) se encuentra entre 0,050 y 5.000 milimoles por gramo de mezcla glucógeno/alginato.
- 55 31. Procedimiento de producción según cualquiera de las reivindicaciones 25 a 30, en el que el periodo de agitación en la etapa (c) se mantiene durante un periodo de entre 10 y 120 minutos.
32. Procedimiento de producción según cualquiera de las reivindicaciones 25 a 31, en el que el periodo de reposo en la etapa (c) se mantiene durante un periodo de entre 6 y 24 horas.
- 60 33. Procedimiento para la producción de una forma farmacéutica que comprende por lo menos un principio activo dispersado en una matriz que comprende por lo menos un excipiente de liberación lenta que comprende las etapas siguientes:
- 65 A. preparar una asociación de por lo menos un glucógeno y por lo menos un alginato con las sales de metales

alcalinotérreos según cualquiera de las reivindicaciones 25 a 32,

- B. mezclar dicho principio activo con dicha asociación,
- 5 C. añadir opcionalmente por lo menos un excipiente farmacológicamente aceptable adicional, y
- D. producir la forma farmacéutica seleccionada de entre el grupo que comprende suspensiones, emulsiones, polvos, comprimidos, granulados, gránulos, cápsulas, pastillas y píldoras.
- 10 34. Utilización de un excipiente que comprende una asociación de por lo menos un glucógeno y por lo menos un alginato con sales de metales alcalinotérreos tal como se define en las reivindicaciones 2 a 23 para la preparación de las formulaciones farmacéuticas de liberación lenta.











